

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

30. 7. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 7月30日

REC'D 16 SEP 2004

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-282809

WIPO PCT

[ST. 10/C]: [JP 2003-282809]

出 願 人
Applicant(s): 学校法人東京薬科大学
松下電器産業株式会社

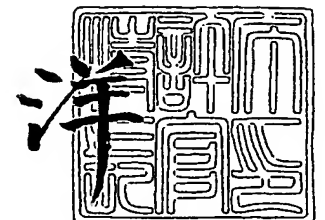
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2004年 9月 2日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 2892050088
【特記事項】 特許法第 3 0 条第 1 項の規定の適用を受けようとする特許出願
【提出日】 平成15年 7月30日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 G01N 33/53
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都八王子市堀之内 1 4 3 2 - 1 学校法人東京薬科大学内
 【氏名】 楠 文代
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都八王子市堀之内 1 4 3 2 - 1 学校法人東京薬科大学内
 【氏名】 袴田 秀樹
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都八王子市堀之内 1 4 3 2 - 1 学校法人東京薬科大学内
 【氏名】 小谷 明
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都八王子市堀之内 1 4 3 2 - 1 学校法人東京薬科大学内
 【氏名】 高橋 浩司
【発明者】
 【住所又は居所】 愛媛県温泉郡川内町南方 2 1 3 1 番地 1 松下寿電子工業株式会
 社内
 【氏名】 西田 毅
【発明者】
 【住所又は居所】 愛媛県温泉郡川内町南方 2 1 3 1 番地 1 松下寿電子工業株式会
 社内
 【氏名】 橋本 英明
【特許出願人】
 【識別番号】 592068200
 【氏名又は名称】 学校法人東京薬科大学
【特許出願人】
 【識別番号】 000005821
 【氏名又は名称】 松下電器産業株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100081813
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 早瀬 憲一
 【電話番号】 06(6395)3251
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 013527
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【物件名】 新規性の喪失の例外証明書 1
【提出物件の特記事項】 追って補充する。
【包括委任状番号】 9600402

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

酸分離を行う溶離液を貯めた溶離液タンクと、前記溶離液を送液する少なくとも 1 つのポンプと、試料を前記溶離液に注入する試料注入部と、前記試料注入部から注入された前記試料中の短鎖脂肪酸を分離する酸分離カラムを有する系から供給される溶離液と、キノン及び支持電解質が含有された溶液を貯めた溶液タンクと、前記溶液を送液する少なくとも 1 つのポンプを有する系から供給される溶液を混合する液混合部と、

前記試料から分離された前記短鎖脂肪酸の酸度を測定する酸度測定部とを備え、
前記試料の短鎖脂肪酸を分離して前記短鎖脂肪酸の酸度を連続的に測定する、
ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 2】

請求項 1 記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、
前記液混合部は、
前記溶液が流れる主管と、前記溶離液が流れる側管を有し、
前記主管の流れに前記側管の流れを混入することにより流路を形成し、前記側管の先端部は前記主管内部まで進入し、前記側管からの液を、前記主管内部を流れる液に対して平行に吐出することにより、前記溶離液を前記溶液中に均一に拡散する、
ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 3】

請求項 1 または請求項 2 記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、
前記液混合部は、
前記側管の先端部の断面積が、前記主管の内部断面積に対して $1/3$ 以下である、
ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、
前記酸度測定部は、
キノンの電気化学反応が進行する作用電極と、
前記作用電極の電位制御の基準となる参照電極と、
前記作用電極と対になり電流を流す対極を有し、
前記作用電極の電位が前記参照電極に対して一定となるように印加し、前記作用電極に流れるキノンの電流を測定する、
ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 5】

請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、
前記酸分離カラムは、
イオン交換基と同じ電荷をもつイオンを静電的な斥力の差によって目的試料を分離するイオン排除型カラム、イオン交換基と反対の電荷をもつイオンを静電的な親和力の差によって目的試料を分離するイオン交換カラム、もしくはサンプルの移動相と固定相の間の分配平衡の差によって目的試料を分離する逆相カラムである、
ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 6】

請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、
前記溶離液タンクからの流路と溶液タンクからの流路に、前記溶液と前記溶離液中の気泡、及び溶存酸素を除去するデガッサーを備えた、
ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 7】

請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において

、前記酸分離カラムの溶離液の流量は、 $7.96\text{ mm/min} \sim 60.2\text{ mm/min}$ である、

ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 8】

請求項 1 ないし 7 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において

、前記溶液の流量は、 $891\text{ mm/min} \sim 5102\text{ mm/min}$ である、

ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 9】

請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において

、前記溶離液は、 0.1 mM の過塩素酸を含有した水溶液である、

ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 10】

請求項 1 ないし 9 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において

、前記溶液は、 $3\text{ mM} \sim 6\text{ mM}$ のキノンと、 $50\text{ mM} \sim 150\text{ mM}$ の過塩素酸リチウムを含有したエタノール溶液である、

ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 11】

請求項 1 ないし 10 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、

前記試料は、乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ吉草酸、吉草酸の 6 種類の短鎖脂肪酸を含有する、人の便である、

ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 12】

請求項 1 ないし 11 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、

前記酸度測定部の酸度測定感度は、 $5\text{ }\mu\text{M} \sim 2\text{ mM}$ まで測定できる、

ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 13】

請求項 1 ないし 12 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、

前記液混合部と前記酸度測定部との間隔は、 $20\text{ mm} \sim 80\text{ mm}$ である、

ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置。

【請求項 14】

一定の流量に保たれた溶離液を、酸分離カラムへ流す系に測定試料を注入部より注入するステップと、

前記酸分離カラムにより前記測定試料中の短鎖脂肪酸を分離するステップと、

一定流量に保たれたキノンと支持電解質を含有した溶液を流す系に前記溶離液を液混合部で混入するステップと、

前記分離カラムで分離された前記短鎖脂肪酸の酸度を、作用電極と対極と参照電極を有する酸度測定部で測定するステップとを有する、

ことを特徴とする潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置及び測定方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、潰瘍性大腸炎を発見し、また薬物療法を中心とした治療を適切に行うために、便中に含まれる短鎖脂肪酸を個別に分離し、各々の短鎖脂肪酸を電気化学的方法で測定する潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置及び測定方法に関する。

【背景技術】

【0002】

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis) は、「主として粘膜と粘膜下層をおかす、大腸とくに直腸の特発性、非特異性の炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の者にも見られる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身症状を示す。長期にわたり、かつ大腸全体をおかす場合には悪性化の傾向がある。」とされている、炎症性腸疾患の一種である。粘膜を超えて組織が浅く欠損する糜爛(びらん)や、深く欠損する潰瘍が大腸に形成され、下痢、血便、腹痛や発熱などの症状を呈する。この疾患は、良性でありながら、患者のQOLが著しく損なわれる原因不明の難治性疾患で、長期経過例では癌化するリスクが高くなる。わが国では、生活習慣の欧米化に伴い着実に増加を続けている。特定疾患の申請をしている日本の患者数は平成11年末で特定疾患受給者証の数で約60600人であり、最近では年間約4000人の方が発病していて患者数は増加し続けている。世界的にみると、欧米諸国を中心に患者数が多く、北欧やアメリカの白人、ユダヤ人に特に多いと言われている。また、様々な治療にもかかわらず、8~9割の人が何回も再発を繰り返すのがこの病気の特徴である。

【0003】

潰瘍性大腸炎の診断は、細菌性赤痢、アメーバ赤痢、日本住血吸中病、大腸結核などの感染性大腸炎および放射性腸炎、虚血性大腸炎、肉芽腫性大腸炎を除外しX線所見、内視鏡所見、および生検組織所見などから総合的に判断される。

【0004】

しかしながら、初期的な発見としては、潰瘍性大腸炎の症状で最も多く見られる便中の出血を検査する方法が一般的に集団検診等で行われている。しかしながら、具合の悪いことには、このような出血性の排便があるのは、潰瘍性大腸炎にかぎらず、痔ろう等の慢性疾患でも起こりえる。こうした事情から痔ろう患者が多いわが国では、こういった集団検診時に潰瘍性大腸炎を発見したと思って、正確な検査を行ってみると単なる痔ろうである場合が少なくない。従って、痔ろうと潰瘍性大腸炎との区別を簡単、正確に判定できる方法の開発、さらにはそのために使用する潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置及び測定方法の開発が望まれていた。

【0005】

従来、潰瘍性大腸炎等を検査する方法として排便中の潜血成分のヘモグロビンを、採便具により採取して、抗ヘモグロビン抗体を用いて免疫学的測定方法により測定する方法が行われている。しかし、この検査方法は手軽ではあるが、排便中のヘモグロビンを検便試料として長期間保存するため、保存中に試料中のヘモグロビンが分解し、ヘモグロビンが正確に測定できないという問題があった。ヘモグロビンの分解を抑制するため、ペニシリンや非ペニシリン系抗生物質を添加する方法(例えば、特許文献1参照。)などが開示されているが、測定に長時間を費やす点は如何ともしかたがないし、測定結果の正確性は見込めないものであった。しかも、ヘモグロビンの存在は測定できても、それが痔ろうによる出血なのか、潰瘍性大腸炎等による出血なのか、区別することはできない。要するに、この免疫学的測定方法は単に排便中に人血が存在するのか、人血が存在しないのかを判断するものにすぎない。

【0006】

このように、採便具による検便で出血の有無をみる免疫学的測定方法は、手軽ではある

が、正確性に問題があり、潰瘍性大腸炎といった緊急性を要する疾患と日常の痔ろうとの区別がまったくつかないものであった。従って、まったく新しい検査方法の創出が望まれている。

【0007】

ところで、潰瘍性大腸炎に関して患者の便中細菌とその代謝産物である短鎖脂肪酸について次のような報告がなされている（例えば、非特許文献1参照。）。なお、この短鎖脂肪酸というのは腸内細菌による糖質の代謝物で、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ吉草酸、吉草酸、乳酸などのカルボン酸である。

【0008】

この報告によれば、潰瘍性大腸炎患者の便中細菌数は健常人と比べ減少する。なかでも嫌気性菌数が減少し、好気性菌数が増加する。この結果、便中細菌数と比例した形で、健常人に比べ代謝産物である短鎖脂肪酸濃度が減少し、非揮発性の短鎖脂肪酸である乳酸濃度が揮発性の短鎖脂肪酸である酢酸、プロピオン酸、吉草酸、イソ吉草酸の濃度の総和に対して高くなると報告されている。病変が拡大するほど、そして緩解期より活発期にあたるほど乳酸濃度は増加すると報告されている。

【0009】

このように、潰瘍性大腸炎は便中に含まれる揮発性短鎖脂肪酸に対する乳酸の割合と密接な関係があり、健常人では揮発性短鎖脂肪酸に対して乳酸が少ないため、（乳酸濃度／揮発性短鎖脂肪酸濃度）の比率は小さい値をとるが、潰瘍性大腸炎の便では短鎖脂肪酸が少なく乳酸が多いため、（乳酸濃度／揮発性短鎖脂肪酸濃度）の比率は相対的に大きな値をとることが分かる。従って、乳酸と揮発性短鎖脂肪酸の比率を正確に測定できれば、従来の技術とまったく異なる潰瘍性大腸炎測定装置を得ることができる。

【0010】

この潰瘍性大腸炎測定装置を実現するためには、非揮発性の乳酸と揮発性短鎖脂肪酸をどのようにして測定するかが問題となる。従来の方法として、短鎖脂肪酸の蛍光誘導体化による検出方法がある。これは、便から短鎖脂肪酸を溶液中に抽出後、9-Anthryldiazomethane（ADAM試薬）と短鎖脂肪酸のカルボキシル基をエステル結合させることで、蛍光誘導体化をする。蛍光誘導体化した短鎖脂肪酸を、高速液体クロマトグラフで分離して蛍光検出を行う。測定感度は良く、測定自体の時間はかからないが、短鎖脂肪酸をわざわざ誘導体化する反応が2時間必要になるという欠点があり、測定値のRSD（相対標準偏差）（この値が小さいほど精度がよい測定装置であることを示す）は、本測定方法に対して大きい値であるため、精度が悪い。

【0011】

脂肪酸等の有機酸の酸度を簡易に、しかも短時間で測定する方法としてアンペロメトリーを利用する測定装置が提案されている（例えば、非特許文献2参照。）。これは有機溶媒中に支持電解質と、ビタミンK₃などのキノンを入れた共存電解液を一定流量で流している系に、作用電極と対極と参照極を設け、前記参照極に対して前記作用電極が一定の電位を示すように前記作用電極と前記対極の間に電圧を印加しておく。この状態で、有機酸を含有した測定試料を一定量注入すると、前記測定試料中の酸度に比例した電流値を得られるという方法である。

【0012】

このように、各種短鎖脂肪酸を分離する装置と分離された短鎖脂肪酸を別工程で測定する装置は存在していた。

【0013】

また、高速液体クロマトグラフなどが持つ酸分離カラムを用いて、種々の短鎖脂肪酸に分離する方法と、短鎖脂肪酸をアンペロメトリーで測定するという方法がある。この2つの方法を合体させたものとして、一般的なポストカラム誘導体化法が考えられる。

【0014】

図6は、従来の高速液体クロマトグラフのポストカラム誘導体化法を示した図である。

図6において、移動相34と誘導体化試薬35を混合した後ミキシングデバイス37で

十分な混合を行った後、移動相 34 と誘導体化試薬 35 を反応させるための反応コイルが必要である。この際、反応コイルは誘導体化反応の種類によっても異なるが、通常の高速度液体クロマトグラフ分離系との組み合わせでは、内径が 0.5~0.8 mm 程度のステンレスやテフロン（登録商標）製のチューブを用い、ピーク拡散を最小限に止めるために、必要以上に長くせず、カラム溶出液と反応溶液は 1:1 の割合で混合するのが良いと考えられる。

【特許文献 1】特開平 7-72154 号公報

【非特許文献 1】中村正樹著，日本消化器病学会雑誌，（財）日本消化器病学会，1989 年 8 月，第 86 巻，第 8 号，p. 1627-1637

【非特許文献 2】高村喜代子，楠文代著，「デターミネーション・オブ・ザ・フリー・ファッティ・アシッド・コンテンツ・イン・ファッツ・アンド・オイルズ・バイ・フロー・インジェクション・アナリシス・ウィズ・エレクトロケミカル・ディテクション（Determination of the Free Fatty Acid Content in Fats and Oils by Flow Injection Analysis with Electrochemical Detection）」，アナリティカル・サイエンス（ANALYTICAL SCIENCES），1995 年 12 月，第 11 巻，第 6 号，p. 979-981

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

以上説明したように、排便中の潜血成分のヘモグロビンを採便具により採取して、抗ヘモグロビン抗体を用いた免疫学的測定方法により測定する方法は、手軽ではあるが、排便中のヘモグロビンを長期間保存するため、保存中に試料中のヘモグロビンが分解し、ヘモグロビンが正確に測定できないという問題があった。そして、ペニシリンや非ペニシリン系抗生物質を添加する方法を用いても、測定のために長時間を要し、それほど測定は正確にはならない。しかも、ヘモグロビンの存在は測定できても、それが痔ろうによる出血なのか、大腸癌や潰瘍等による出血なのか、区別することはできないという問題があった。

【0016】

更に、試料中の短鎖脂肪酸をプレカラムで誘導体化して高速液体クロマトグラフで分離し、蛍光法で測定する方法もあるが、短鎖脂肪酸に蛍光物を誘導体化するという測定前準備で 2 時間程度を要することと、測定精度も良いものではないという問題があった。

【0017】

また、従来の高速液体クロマトグラフの一般的なポストカラム誘導体化法を利用してアンペロメトリーで測定するという方法が考えられるが、基本的に反応コイルで前記カラム溶出液と反応溶液をいかに、うまく、早く反応させるかということのために様々な工夫をしても、測定するピークがブロードになってしまい、感度がとれないという問題があるため、ポストカラム誘導体化法を利用することができない。

【0018】

そこで本発明は従来のこのような問題を解決するもので、血液の検査を行うことなく、短時間、かつ簡単、正確に判定するための潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置及び、測定装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0019】

上記課題を解決するために、本発明の請求項 1 による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、酸分離を行う溶離液を貯めた溶離液タンクと、前記溶離液を送液する少なくとも 1 つのポンプと、試料を前記溶離液に注入する試料注入部と、前記試料注入部から注入された前記試料中の短鎖脂肪酸を分離する酸分離カラムを有する系から供給される溶離液と、キノン及び支持電解質が含有された溶液を貯めた溶液タンクと、前記溶液を送液する少なくとも 1 つのポンプを有する系から供給される溶液を混合する液混合部と、前記試料から分離された前記短鎖脂肪酸の酸度を測定する酸度測定部とを備え、前記試料の短鎖脂肪酸を分離して前記短鎖脂肪酸の酸度を連続的に測定するようにしたものである。

【0020】

本発明の請求項2による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項1記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記液混合部は、前記溶液が流れる主管と、前記溶離液が流れる側管を有し、前記主管の流れに前記側管の流れを混入することにより流路を形成し、前記側管の先端部は前記主管内部まで進入し、前記側管からの液を、前記主管内部を流れる液に対して平行に吐出することにより、前記溶離液を前記溶液中に均一に拡散するようにしたものである。

【0021】

本発明の請求項3による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項1または請求項2記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記液混合部は、前記側管の先端部の断面積が、前記主管の内部断面積に対して $1/3$ 以下であるようにしたものである。

【0022】

本発明の請求項4による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項1ないし3のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記酸度測定部は、キノンの電気化学反応が進行する作用電極と、前記作用電極の電位制御の基準となる参照電極と、前記作用電極と対になり電流を流す対極を有し、前記作用電極の電位が前記参照電極に対して一定となるように印加し、前記作用電極に流れるキノンの電流を測定する、ようにしたものである。

【0023】

本発明の請求項5による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項1ないし4のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記酸分離カラムは、イオン交換基と同じ電荷をもつイオンを静電的な斥力の差によって目的試料を分離するイオン排除型カラム、イオン交換基と反対の電荷をもつイオンを静電的な親和力の差によって目的試料を分離するイオン交換カラム、もしくはサンプルの移動相と固定相の間の分配平衡の差によって目的試料を分離する逆相カラムであるようにしたものである。

【0024】

本発明の請求項6による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項1ないし5のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記溶離液タンクからの流路と溶液タンクからの流路に、前記溶液と前記溶離液中の気泡、及び溶存酸素を除去するデガッサーを備えたものである。

【0025】

本発明の請求項7による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項1ないし6のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記酸分離カラムの溶離液の流量は、 $7.96\text{ mm/min} \sim 60.2\text{ mm/min}$ であるようにしたものである。

【0026】

本発明の請求項8による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項1ないし7のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記溶液の流量は、 $891\text{ mm/min} \sim 5102\text{ mm/min}$ であるようにしたものである。

【0027】

本発明の請求項9による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項1ないし8のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記溶離液は、 0.1 mM の過塩素酸を含有した水溶液であるようにしたものである。

【0028】

本発明の請求項10による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項1ないし9のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記溶液は、 $3\text{ mM} \sim 6\text{ mM}$ のキノンと、 $50\text{ mM} \sim 150\text{ mM}$ の過塩素酸リチウムを含有したエタノール溶液であるようにしたものである。

【0029】

本発明の請求項 11 による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項 1 ないし 10 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記試料は、乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ吉草酸、吉草酸の 6 種類の短鎖脂肪酸を含有する、人の便であるようにしたものである。

【0030】

本発明の請求項 12 による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項 1 ないし 11 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記酸度測定部の酸度測定感度は、 $5\mu\text{M}$ ～ 2mM まで測定できるようにしたものである。

【0031】

本発明の請求項 13 による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、請求項 1 ないし 12 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記液混合部と前記酸度測定部との間隔は、 20mm ～ 80mm であるようにしたものである。

【0032】

本発明の請求項 14 による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定方法は、一定の流量に保たれた溶離液を、酸分離カラムへ流す系に測定試料を注入部より注入するステップと、前記酸分離カラムにより前記測定試料中の短鎖脂肪酸を分離するステップと、一定流量に保たれたキノンと支持電解質を含有した溶液を流す系に前記溶離液を液混合部で混入するステップと、前記分離カラムで分離された前記短鎖脂肪酸の酸度を、作用電極と対極と参照電極を有する酸度測定部で測定するステップとを有するようにしたものである。

【発明の効果】

【0033】

以上のように、本発明の請求項 1 による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、酸分離を行う溶離液を貯めた溶離液タンクと、前記溶離液を送液する少なくとも 1 つのポンプと、試料を前記溶離液に注入する試料注入部と、前記試料注入部から注入された前記試料中の短鎖脂肪酸を分離する酸分離カラムを有する系から供給される溶離液と、キノン及び支持電解質が含有された溶液を貯めた溶液タンクと、前記溶液を送液する少なくとも 1 つのポンプを有する系から供給される溶液を混合する液混合部と、前記試料から分離された前記短鎖脂肪酸の酸度を測定する酸度測定部とを備え、前記試料の短鎖脂肪酸を分離して前記短鎖脂肪酸の酸度を連続的に測定するようにしたので、従来の装置に比べて、便中の種々の短鎖脂肪酸を測定する時間が短く、かつ装置の操作も簡単で、更に正確な測定ができ、本装置を自動化することも可能となるという効果がある。

また、本発明の請求項 2 による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項 1 記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記液混合部は、前記溶液が流れる主管と、前記溶離液が流れる側管を有し、前記主管の流れに前記側管の流れを混入することにより流路を形成し、前記側管の先端部は前記主管内部まで進入し、前記側管からの液を、前記主管内部を流れる液に対して平行に吐出することにより、前記溶離液を前記溶液中に均一に拡散するようにしたので、主管の溶液中に側管の試料がばらつき無く拡散することが可能となるという効果がある。

また、本発明の請求項 3 による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項 1 または請求項 2 記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記液混合部は、前記側管の先端部の断面積が、前記主管の内部断面積に対して $1/3$ 以下であるようにしたので、主管の溶液中に側管の試料がばらつき無く拡散することが可能となるという効果がある。

【0034】

また、本発明の請求項 4 による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記酸度測定部は、キノンの電気化学反応が進行する作用電極と、前記作用電極の電位制御の基準となる参照電極と、前記作用電極と対になり電流を流す対極を有し、前記作用電極の電位が前記参照電極に対して一定となるように印加し、前記作用電極に流れるキノンの電流を測定するようにしたので、アンペロメトリーで正確に測定することが可能となるとい

う効果がある。

【0035】

また、本発明の請求項5による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項1ないし4のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記酸分離カラムは、イオン交換基と同じ電荷をもつイオンを静電的な斥力の差によって目的試料を分離するイオン排除型カラム、イオン交換基と反対の電荷をもつイオンを静電的な親和力の差によって目的試料を分離するイオン交換カラム、もしくはサンプルの移動相と固定相の間の分配平衡の差によって目的試料を分離する逆相カラムであるようにしたので、試料中の種々の短鎖脂肪酸を分離することが容易にできるようになるという効果がある。

【0036】

また、本発明の請求項6による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項1ないし5のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記溶離液タンクからの流路と溶液タンクからの流路に、前記溶液と前記溶離液中の気泡、及び溶存酸素を除去するデガッサーを備えるようにしたので、溶液中にノイズの原因となる溶存酸素や気泡を除去できるようになるという効果がある。

また、本発明の請求項7による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項1ないし6のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記酸分離カラムの溶離液の流量は、 $7.96\text{ mm/min} \sim 60.2\text{ mm/min}$ であるようにしたので、種々の短鎖脂肪酸を効率よく分離することができるという効果がある。

【0037】

また、本発明の請求項8による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項1ないし7のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記溶液の流量は、 $891\text{ mm/min} \sim 5102\text{ mm/min}$ であるようにしたので、試料中の酸度を正確に測定することができるという効果がある。

【0038】

また、本発明の請求項9による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項1ないし8のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記溶離液は、 0.1 mM の過塩素酸を含有した水溶液であるようにしたので、試料中の種々の短鎖脂肪酸を分離することができるという効果がある。

【0039】

また、本発明の請求項10による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項1ないし9のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記溶液は、 $3\text{ mM} \sim 6\text{ mM}$ のキノンと、 $50\text{ mM} \sim 150\text{ mM}$ の過塩素酸リチウムを含有したエタノール溶液であるようにしたので、試料中の酸度を正確に測定することができるという効果がある。

【0040】

また、本発明の請求項11による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項1ないし10のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記試料は、乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ吉草酸、吉草酸の6種類の短鎖脂肪酸を含有する、人の便であるようにしたので、乳酸と揮発性酸であるプロピオン酸、酪酸、イソ吉草酸、吉草酸の総和との比が簡便に求めることができるという効果がある。

【0041】

また、本発明の請求項12による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項1ないし11のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、前記酸度測定部の酸度測定感度は、 $5\text{ }\mu\text{M} \sim 2\text{ mM}$ まで測定できるようにしたので、短鎖脂肪酸の酸度を幅広い範囲で測定できるという効果がある。

【0042】

また、本発明の請求項13による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置によれば、請求項1ないし12のいずれかに記載の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置において、

前記液混合部と前記酸度測定部との間隔は、20mm～80mmであるようにしたので、ノイズが発生せず、ピークがブロードにならない測定ができるという効果がある。

また、本発明の請求項14による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定方法によれば、一定の流量に保たれた溶離液を、酸分離カラムへ流す系に測定試料を注入部より注入するステップと、前記酸分離カラムにより前記測定試料中の短鎖脂肪酸を分離するステップと、一定流量に保たれたキノンと支持電解質を含有した溶液を流す系に前記溶離液を液混合部で混入するステップと、前記分離カラムで分離された前記短鎖脂肪酸の酸度を、作用電極と対極と参照電極を有する酸度測定部で測定するステップとを有するようにしたので、従来の方法に比べ便中の種々の短鎖脂肪酸を前処理することなく測定することで測定時間が短く、更に正確な測定ができるという効果がある。

【発明を実施するための最良の形態】

【0043】

以下、本発明の実施の形態について、図面を参照しながら説明する。

(実施の形態1)

図1は、本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置の外観図である。

【0044】

図1において、1は装置を内部に納めている筐体、2は分離カラムを交換するためのドア、3は測定過程および測定結果を表示するディスプレイ、4は測定試料を注入するための試料注入部、5は各種操作を行うための操作ボタン、6はトグルスイッチ、7は測定中に溜まった廃液を廃棄するための廃棄ドアである。

【0045】

図2は、本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置の概略図である。

【0046】

図2において、8は電気化学的酸度測定を行うための溶液タンクである。溶媒はメタノール、エタノール、プロパノールの単独または2～3種混合系、アセトニトリルとメタノール、エタノール、プロパノールの2～4種混合系である。支持電解質として過塩素酸リチウム、塩化リチウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、過塩素酸テトラメチルアンモニウム、過塩素酸テトラエチルアンモニウム、キノンはビタミンK₃（以降VK₃と呼ぶ）、3, 5-ジ-*tert*-ブチル 1, 2-ベンゾキノン（DBBQ）、テトラプロモ 1, 2-ベンゾキノンを含有している。

【0047】

9は酸分離を行うための溶離液を溜めておくための溶離液タンクである。溶離液としてはイオン排除型カラムの場合は、過塩素酸水溶液、リン酸、塩酸、ベンゼンスルホン酸、逆相カラムの場合は、水とメタノール、エタノール、アセトニトリル、プロパノールの2～4種混合系、イオン交換カラムの場合は、過塩素酸水溶液、リン酸、塩酸、ベンゼンスルホン酸が良い。

【0048】

10は溶液と溶離液中の気泡や溶存酸素を除去するためのデガッサーであり、11は溶液を送液するポンプAであり、12は溶離液を送液するポンプBである。ポンプA 11、ポンプB 12はJIS K0124 高速液体クロマトグラフ分析通則4.2分離部（2）ポンプで規定されるポンプが望ましい。

【0049】

13は試料を溶離液中に注入するための試料注入部である。14は試料注入部13で注入された試料中の短鎖脂肪酸を分離する酸分離カラムであり、酸分離カラムとしては、サンプルの2相間（移動相と固定相）の分配平衡の差によって目的試料を分離するODSなどの逆相カラムと、イオン交換基と同じ電荷をもつイオン（共通イオン）を静電的な斥力の差によって目的試料を分離するイオン排除型カラム、イオン交換基と反対の電荷をもつイオン（対イオン）を静電的な親和力の差によって目的試料を分離するイオン交換カラム

があるが、精度を得るためにはイオン排除型カラムの方が望ましい。

【0050】

15は酸分離カラム14より出てきた溶離液とポンプB12で送液された溶液を混合する液混合部であり、詳細は図3に示す。16は分離された短鎖脂肪酸の酸度を測定する酸度測定部であり、詳細は図4に示す。

【0051】

17は測定後の溶液と溶離液を貯蔵する廃液槽であり、18はこの装置の電源を供給する電源ボックスであり、19はこの装置を制御する制御基板であり、20は種々の短鎖脂肪酸の酸度に対する還元電流値を表示するディスプレイである。

【0052】

図3は、本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置の液混合部の断面図である。

【0053】

図3において、21は溶液が流れる主管であり、22は分離された短鎖脂肪酸を含む溶離液が流れる側管であり、23は側管22の側管先端部である。

前記側管先端部23の半径は、主管21の内部断面積に対して、 $1/3$ になるようにする。

【0054】

図4は、本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置の酸度測定部の電極詳細図である。

【0055】

図4において、24は溶液中のキノンの電気化学反応が進行する作用電極であり、25は前記作用電極の電位制御の基準となる参照電極であり、26は作用電極と対になり電極を流す対極であり、27は溶液の通路を確保するためのスペーサ、28は電極中を流れていく溶液である。酸度測定部では、作用電極24の電位が参照電極25に対して一定となるように電位制御装置（ポテンシオスタット）を用いて印加し、作用電極24に流れるキノンの電流を測定する。

【0056】

図5は、本発明の実施の形態1による潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置の試料を採取するためのツールを示す分解図（a）、及び組立断面図（b）である。

【0057】

図5（a）において、29は便を採取するための採取便ツールである。30は採取便ツール29の先端のぎざぎざ部であり、ここに便を採取する。31は採取した便を採取便ツール29とともに取り込むための採取容器である。32は採取した便から種々の短鎖脂肪酸を抽出し雑菌を殺菌する溶液で3%のフェノール水溶液で構成された殺菌水である。

【0058】

図5（b）において、ぎざぎざ部30に採取した便を殺菌水32中に保管した状態を示している。

以下、動作について説明する。

まず、採取便ツール29を用いて、図5で示した状態で便を採取し、保管しておく。保管中に便中の短鎖脂肪酸は殺菌水32中に抽出される。

【0059】

次に、短鎖脂肪酸が抽出された殺菌水32から固形物をメンブレンフィルターなどでフィルタリングする。フィルタリングされた殺菌水32中の短鎖脂肪酸の濃度が0.005mM～2mMになるように便の量をコントロールする必要があるため、便採取時に便の量をコントロールするための窓と殺菌水32の量の管理が必要である。

【0060】

続いて前記殺菌水32の中から20 μ Lを試料注入部13に注入する。溶離液は、溶離液タンク9からデガッサー10を通してポンプB12によって、流量0.6ml/分で酸分離カラム14を通過し、液混合部15まで到達する。従って、酸分離カラム14の前で

注入された殺菌水 32 は溶離液に混入し、酸分離カラム 14 で種々の短鎖脂肪酸に分離される。溶離液としては 0.1 mM の過塩素酸水溶液を使用し、酸分離カラム 14 はイオン排除型カラムで島津製の Shim-pack SPR-H (250 mm × 7.8 mm i.d.) を使用する。なお、前記酸分離カラムの溶離液の流量は、7.96 mm/min ~ 60.2 mm/min になるようにする。

【0061】

また、溶液は、溶液タンク 8 からデガッサー 10 を通ってポンプ A11 によって流量 1 ml/分 で液混合部 15 まで供給される。前記溶液は、3 mM ~ 6 mM のキノンと、50 mM ~ 150 mM の過塩素酸リチウムを含有したエタノール溶液を使用する。なお、前記溶液の流量は、891 mm/min ~ 5102 mm/min になるようにする。

【0062】

続いて、液混合部 16 で溶離液は溶液に混入される。このときポストカラム誘導体化法のように混入後溶離液と溶液は反応しないので、図 6 に示したような反応のためのミキシングデバイス 37 や加熱恒温槽は必要ではないが、液混合部 15 で混合された液は、次に酸度測定部 16 を通過する。

【0063】

図 4 の酸度測定部 16 の電極詳細図で示しているように、スパーサ 27 によって形成された流路を混合された溶液が図 4 の矢印の方向に流れていく。

【0064】

作用電極 24 はグラッシーカーボンであり、参照電極 25 は飽和カロメロ電極（以降 SCE と呼ぶ）である。対極 26 は流路を囲むように形成されており、材料はステンレスを用いる。酸度測定部 16 では、参照電極 25 に対して作用電極 24 の電位が -0.53 V になるように作用電極 24 と対極 26 の間に電圧を印加している。よって、種々の短鎖脂肪酸を含む溶液が酸度測定部 16 を通過すると、短鎖脂肪酸の酸度に比例する電流が得られる。

【0065】

しかしながら、溶離液が溶液にうまく混合せずに乱流の状態になると、酸度測定部 16 の作用電極 24 の表面に形成される電気二重層が乱れてしまうため、測定時にノイズが発生してしまう。また、混合がうまくいっても酸度の検出までに時間がたってしまうと、酸度測定時に得られるピークがブロードになる。このため、ノイズが発生せず、ピークがブロードにならない条件として、液混合部 15 と酸測定部 16 の間隔は 20 mm ~ 80 mm ぐらいが適当であるが、50 mm ぐらいにするのが望ましい。

なお、酸度測定部 16 の酸度測定感度は、5 μ M ~ 2 mM まで測定できる。

【0066】

更に、うまく溶離液を溶液に混入する方法として、液混合部 15 について説明する。

図 3 で示すように、液混合部 15 において、溶液が流れる主管 21 の一部に溶離液が流れる側管 22 を突き刺して、側管 22 の側管先端部 23 を主管 21 の中央の位置で位置決めする。側管先端部 23 は主管 21 に流れる溶液の方向に対して平行になるようにする。主管 21 内の溶液の流れで側管先端部 23 の出口部分の圧力は低圧になり、側管 22 内を通過してきた溶離液は側管 22 の出口で圧力が開放されてしまうため、図 3 に示すように、溶離液は側管 22 出口で霧状に拡散して、溶液に混入していく。従って、本発明の液混合部 15 によって、作用電極 24 の表面にできるだけ乱流を発生させずに、溶離液を溶液に混入することができる。このような状態で溶液中の短鎖脂肪酸量を測定すると、ブロードにならないピーク波形が得られる。

【0067】

また、各種短鎖脂肪酸の量を比較する場合にはノイズ成分が一定であるため、見かけ上ノイズが影響のない状態になる。

【0068】

図 7 は、本発明の実施の形態 1 における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置で便中の短鎖脂肪酸量を酸測定部で測定した場合の、試料を注入してからの保持時間と還元電流

との相関図である。

【0069】

図7において、横軸は試料を注入してからの保持時間、縦軸は酸度測定部で測定したV_K3の還元電流値を示す。乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ吉草酸、吉草酸が含有した標準液を予め作成しておいて、本発明の実施の形態1による潰瘍性大腸炎診断及び予後試験用測定装置で測定して保持時間に従う各種短鎖脂肪酸のピーク発生位置を確認しておけば、試料を測定したときに各種の短鎖脂肪酸を限定することができる。

【0070】

このように、本実施の形態1によれば、酸分離を行う溶離液を貯めた溶離液タンク9と、前記溶離液を送液する少なくとも1つのポンプ12と、試料を前記溶離液に注入する試料注入部13と、前記試料注入部13から注入された前記試料中の短鎖脂肪酸を分離する酸分離カラム14を有する系から供給される溶離液と、キノン及び支持電解質が含有された溶液を貯めた溶液タンク8と、前記溶液を送液する少なくとも1つのポンプ11を有する系から供給される溶液を混合する液混合部15と、前記試料から分離された前記短鎖脂肪酸の酸度を測定する酸度測定部16とを備えるようにしたので、保管された殺菌水から得られた試料を試料注入部から注入することで簡単に種々の短鎖脂肪酸を個別に測定できるため、揮発性短鎖脂肪酸の総和と乳酸の濃度を求めることができる。これにより両者のバランスをみることができ、潰瘍性大腸炎の患者と健常人で（乳酸濃度／揮発性短鎖脂肪酸濃度）の比率を計算すると、大きな差となり、精度高く潰瘍性大腸炎を発見することができ、また、治療中の薬物療法を適切に行うことができる。

【0071】

また、本実施の形態1によれば、電気化学的測定であるから試料が少なくても測定でき、迅速に検出することができる。なお、痔ろうのような慢性病の場合には、出血はあるが（乳酸濃度／揮発性短鎖脂肪酸濃度）が低ければ単なる痔ろうで、潰瘍性大腸炎ではないことになる。

【産業上の利用可能性】

【0072】

本発明の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置及び測定方法は、血液の検査を行うことなく、短時間、かつ簡単、正確に短鎖脂肪酸を測定することにより、潰瘍性大腸炎を発見し、治療中の薬物療法を適切に行う潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置及び測定方法として有用である。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1】本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置の外観図である。

【図2】本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置の概略図である。

【図3】本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置の液混合部の断面図である。

【図4】本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置の酸度測定部の電極詳細図である。

【図5(a)】本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置に試料を採取するためのツールを示す分解図である。

【図5(b)】本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置に試料を採取するためのツールを示す組立断面図である。

【図6】従来の高速液体クロマトグラフのポストカラム誘導体化法を示した図である。

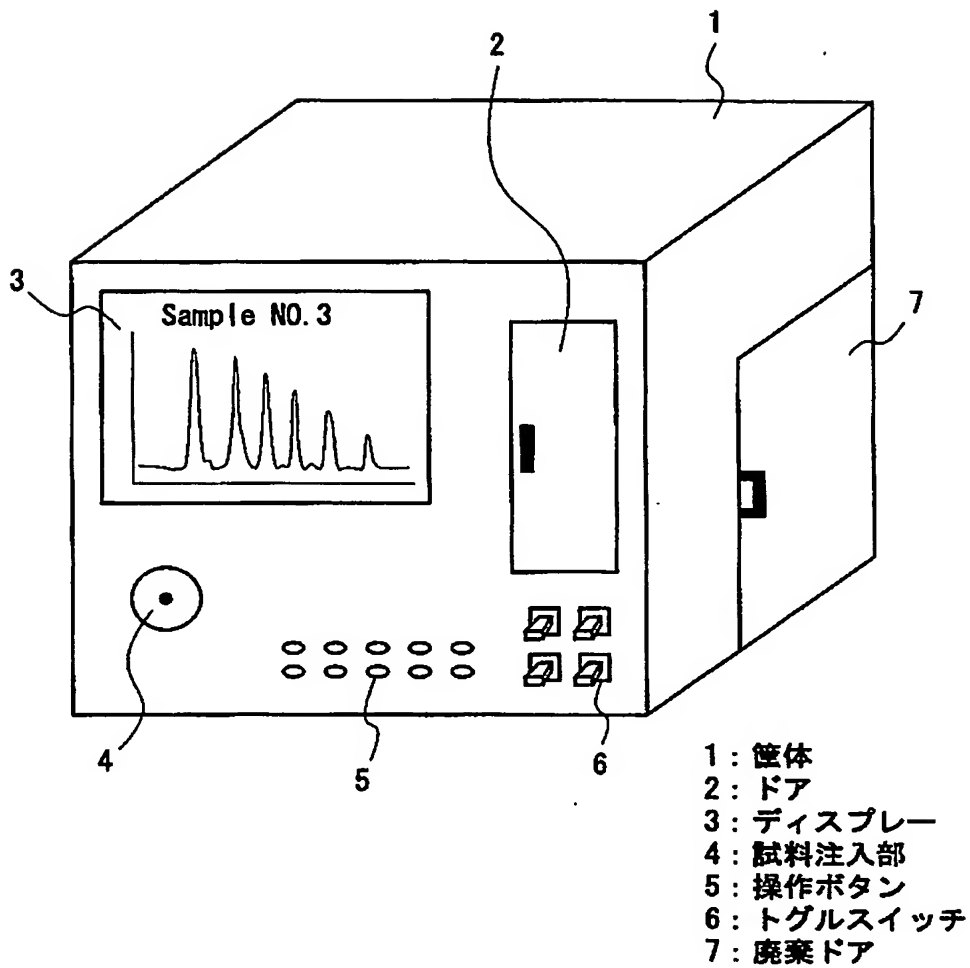
【図7】本発明の実施の形態1における潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置で便中の短鎖脂肪酸量を酸測定部で測定した場合の、試料を注入してからの保持時間と還元電流との相関図である。

【符号の説明】

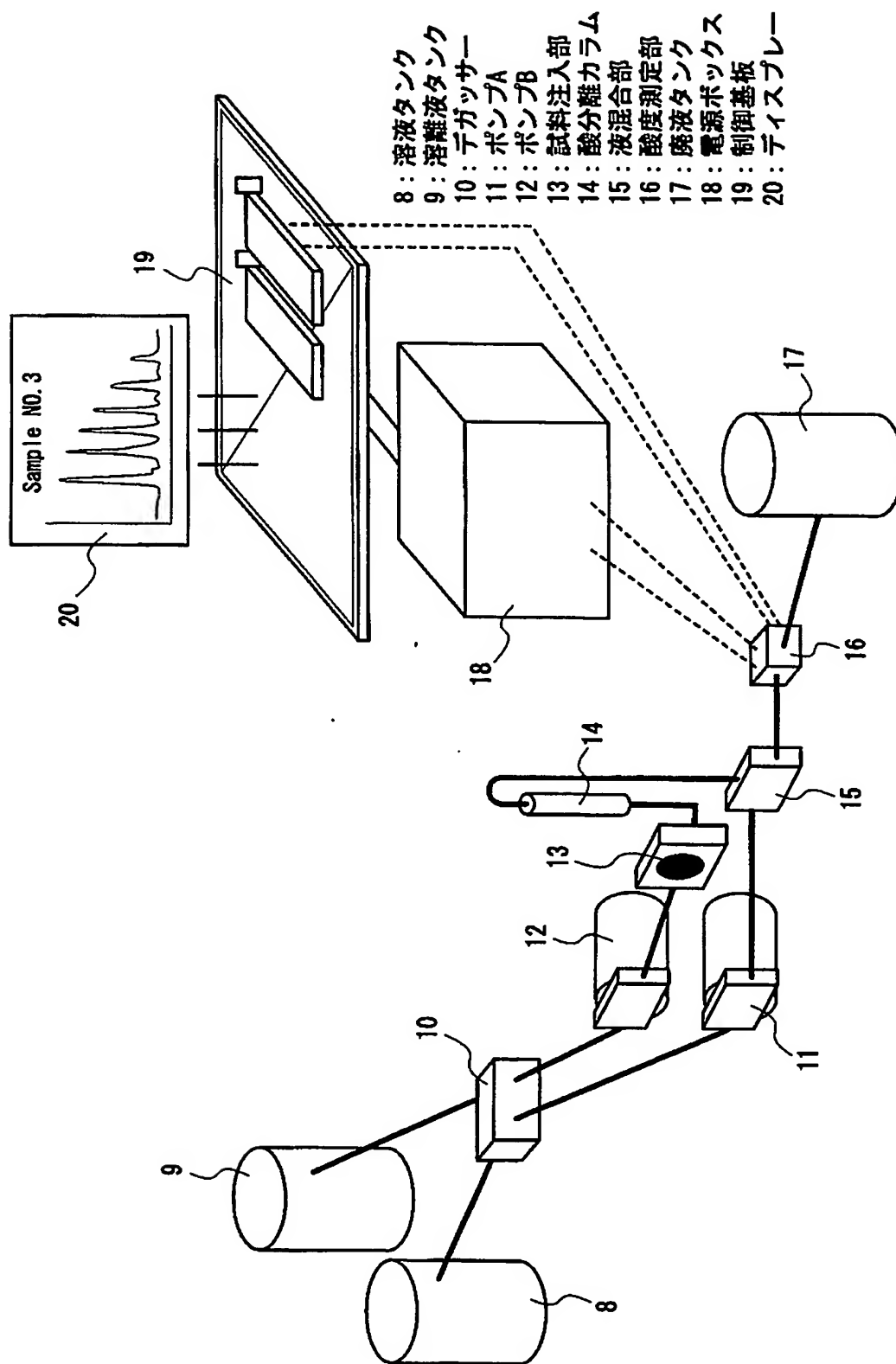
【 0 0 7 4 】

- 1 筐体
- 2 ドア
- 3 ディスプレー
- 4、13 試料注入部
- 5 操作ボタン
- 6 トグルスイッチ
- 7 廃棄ドア
- 8 溶液タンク
- 9 溶離液タンク
- 10 デガッサー
- 11 ポンプA
- 12 ポンプB
- 14 酸分離カラム
- 15 液混合部
- 16 酸度測定部
- 17 廃液タンク
- 18 電源ボックス
- 19 制御基板
- 20 ディスプレー
- 21 主管
- 22 側管
- 23 側管先端部
- 24 作用電極
- 25 参照電極
- 26 対極
- 27 スペーサ
- 28 溶液
- 29 採取便ツール
- 30 ぎざぎざ部
- 31 採取容器
- 32 殺菌水
- 34 移動相
- 35 誘導体化試薬
- 36 分離カラム
- 37 ミキシングデバイス
- 38 紫外・可視吸光検出器

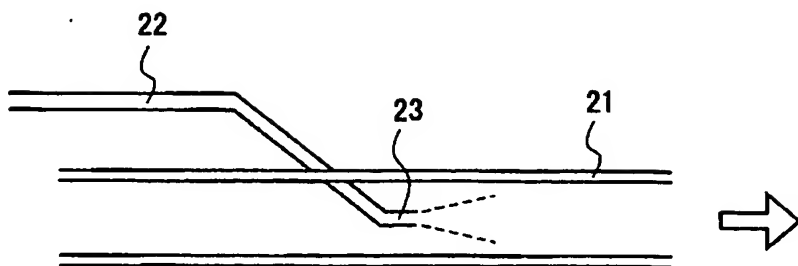
【書類名】 図面
【図 1】



【図2】

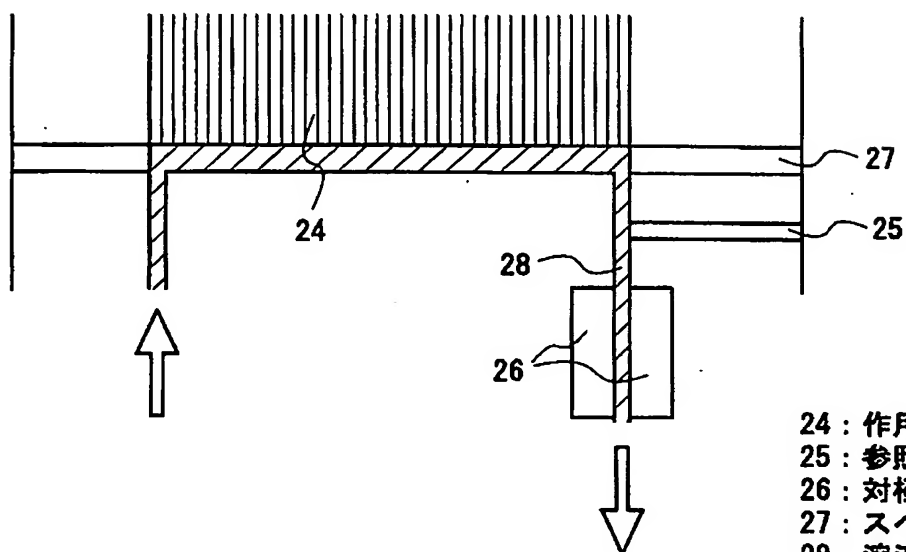


【図 3】



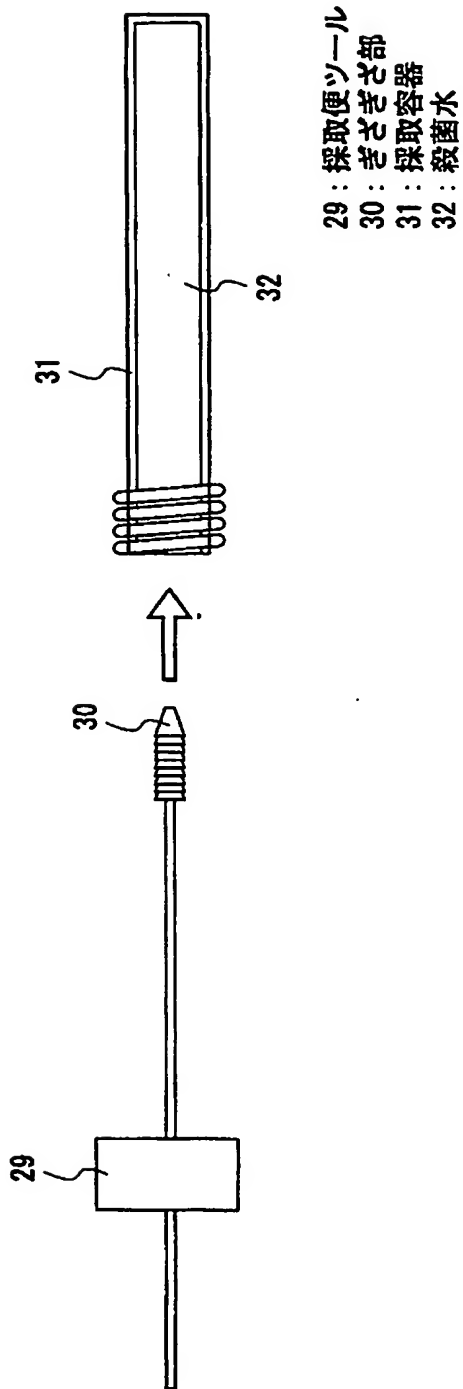
21 : 主管
22 : 側管
23 : 側管先端部

【図 4】

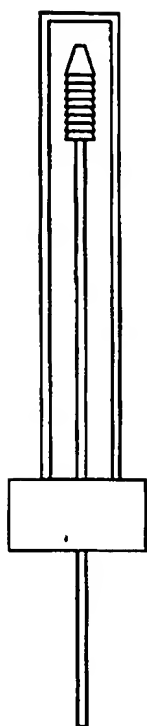


24 : 作用電極
25 : 参照電極
26 : 対極
27 : スペース
28 : 溶液

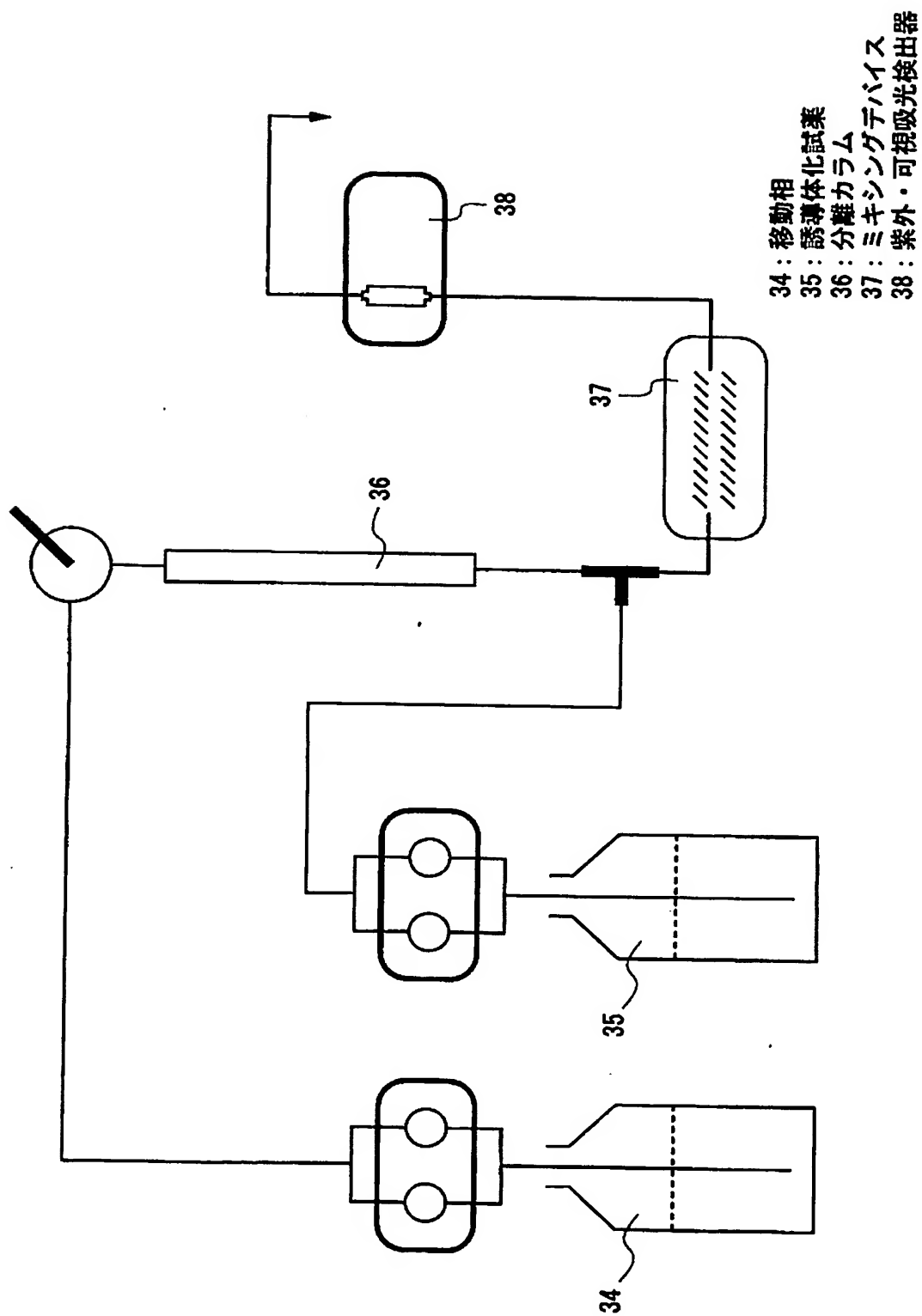
【図 5 (a)】



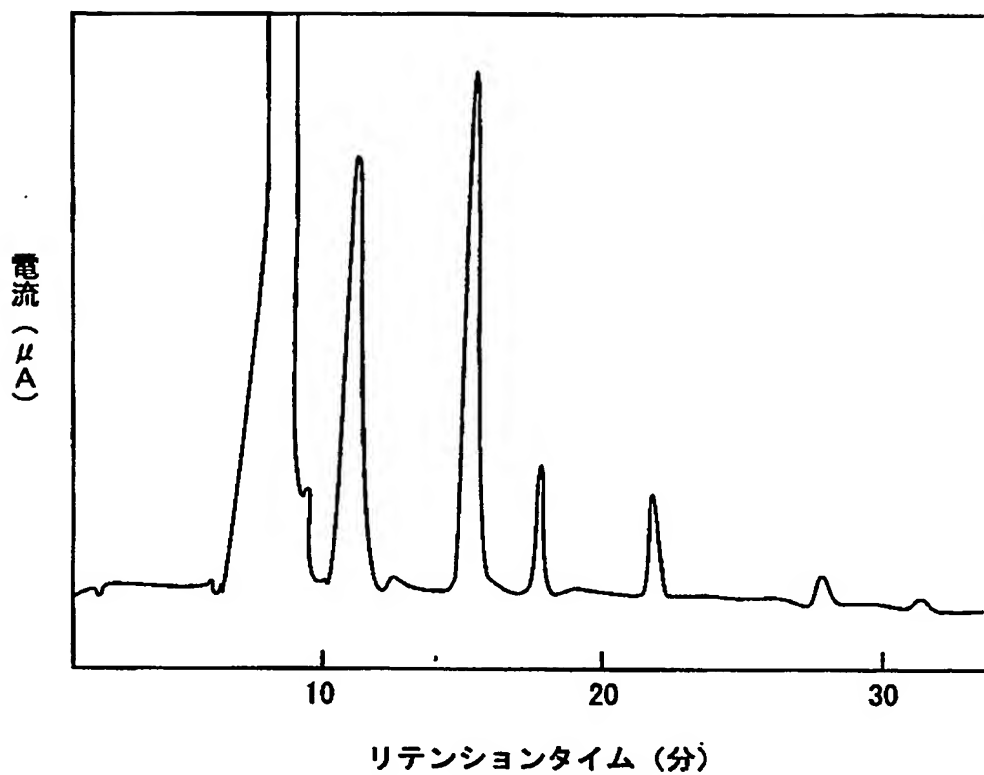
【図 5 (b)】



【図 6】



【図 7】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】本発明は、血液の検査を行うことなく、短時間、かつ簡単、正確に判定するための潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置及び測定方法を提供することを目的とする。

【解決手段】本発明の潰瘍性大腸炎診断・予後試験用測定装置は、酸分離を行う溶離液を貯めたタンク 9 と、前記溶離液を送液するポンプ 12 と、試料を前記溶離液に注入する試料注入部 13 と、前記試料注入部 13 から注入された前記試料中の短鎖脂肪酸を分離する酸分離カラム 14 を有する系から供給される溶離液と、キノン及び支持電解質が含有された溶液を貯めたタンク 8 と、前記溶液を送液するポンプ 11 を有する系から供給される溶液を混合する液混合部 15 と、前記試料から分離された前記短鎖脂肪酸の酸度を測定する酸度測定部 16 を備えるようにした。

【選択図】 図 1

特願 2 0 0 3 - 2 8 2 8 0 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 9 2 0 6 8 2 0 0]

1. 変更年月日 1 9 9 2 年 2 月 2 7 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都八王子市堀之内 1 4 3 2 - 1

氏 名 学校法人東京薬科大学

特願 2 0 0 3 - 2 8 2 8 0 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 5 8 2 1]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府門真市大字門真 1 0 0 6 番地
氏 名	松下電器産業株式会社